

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Une arbovirose d'actualité : la fièvre jaune, son histoire naturelle face à une fièvre hémorragique, la fièvre de la vallée du Rift.

J. P. Digoutte

Institut Pasteur, BP 220, Dakar, Sénégal.

Manuscrit n° 1976. "Histoire de la médecine". Texte de la conférence prononcée le 13 mai 1998 à l'occasion de l'assemblée générale de la Société de pathologie exotique.

**Summary: An Arbovirus Disease of Present Interest: Yellow Fever, Its Natural History
Facing an Haemorrhagic Fever, Rift Valley Fever.**

In the early 20th century, when it was discovered that the yellow fever virus was transmitted in its urban cycle by Aedes aegypti, measures of control were introduced leading to its disappearance. Progressive neglect of the disease, however, led to a new outbreak in 1927 during which the etiological agent was isolated; some years later a vaccine was discovered and yellow fever disappeared again. In the 1960s, rare cases of encephalitis were observed in young children after vaccination and the administration of the vaccine was forbidden for children under 10 years. Five years later, a new outbreak of yellow fever in Diourbel, Senegal, was linked to the presence of Aedes aegypti. In the late 1970s, the idea of a selvatic cycle for yellow fever arose. Thanks to new investigative techniques in Senegal and Côte d'Ivoire, the yellow fever virus was isolated from the reservoir of virus and vectors. The isolated virus was identified in monkeys and several vectors: Aedes furcifer, Aedes taylori, Aedes luteocephalus. Most importantly, the virus was isolated in male mosquitoes. Until recently, the only known cycle had been that of Haddow in East Africa. The virus circulate in the canopea between monkeys and Aedes africanus. These monkeys infect Aedes bromeliae when they come to eat in banana plantations. This cycle does not occur in West Africa.

Vertical transmission is the main method of maintenance of the virus through the dry season. "Reservoirs of virus" are often mentioned in medical literature, monkeys having a short viremia where reas mosquitoes remain infected throughout their life cycle. In such a selvatic cycle, circulation can reach very high levels and no child would be able to escape an infecting bite and yet no clinical cases of yellow fever have been reported. The virulence - as it affects man - of the yellow fever virus in its wild cycle is very low.

In areas where the virus can circulate in epidemic form, two types of circulation can be distinguished. Intermediate yellow fever - a term coined to define epidemics which do not correspond exactly to urban yellow fever. The cycle involves men and monkeys through wild vectors as Aedes furcifer but also through Aedes aegypti and the mortality rate is much lower than for urban epidemics. In urban yellow fever, man is the only vertebrate host involved in the circulation of the virus, the vector being generally Aedes aegypti. This vector maintains a selective pressure, increasing the transmission of viruses capable of producing high viremia in man.

In the selvatic cycles, two cycles can be distinguished: one of maintenance which does not increase the quantity of virus in circulation and one of amplification which does increase this quantity. As we shall see, it develops into an epizootic form but also in an epidemic form in man. When the decrease in yellow fevers across Africa is considered, it appears that all major epidemics occur in West Africa in spite of the presence of wild cycles of the yellow fever virus in Central and East Africa. For the rare epidemics that have occurred there, the vector has never been Aedes aegypti. In a recent outbreak in Kenya, the vector was Aedes bromeliae. The examination of part of the gene encoding for envelope protein showed the presence of two geographical types corresponding to West-Africa and Central East-Africa.

Clinically speaking, yellow fever is an haemorrhagic fever with hepatitis similar to other haemorrhagic fevers such as Rift Valley fever. When, in 1987, an outbreak of haemorrhagic fever occurred in southern Mauritania, for several days it was thought to be yellow fever. Four days later, the diagnosis was corrected by isolating and identifying the virus as that of Rift Valley fever (RVFV). RVFV causes several pathogenic syndromes in human beings: acute febrile illness, haemorrhagic fever, haemorrhagic fever with hepatitis, nervous syndromes or ocular disease. Mortality rate was high for haemorrhagic fever with hepatitis, reaching 36%.

Epidemiological investigations in the field showed the importance for transmission to man of direct contact with animals. In northern Senegal, the isolation of RVFV six years after the outbreaks caused by Aedes vexans and Aedes ochraceus would seem to indicate the maintenance of the virus in the same place by transovarial transmission in mosquitoes.

Such data are very important for the prevention of human diseases.

**yellow fever
Rift Valley fever
emerging disease
haemorrhagic fever
Aedes
Sub-Saharan Africa**

Résumé :

L'Institut Pasteur et l'ORSTOM ont conjugué leurs efforts à partir de 1962, mais surtout à partir des années 1980, pour mieux connaître le cycle épidémiologique de la fièvre jaune, ainsi que celui de la fièvre de la vallée du Rift. Ces deux arboviroses sont à l'origine d'hépatonéphrites compliquées d'hémorragies, symptômes qui peuvent amener à les confondre sur le plan clinique. Le cycle épidémiologique de la fièvre jaune comprend : un cycle selvatique où sont impliqués les singes et les vecteurs sauvages : *Aedes furcifer*, *taylori*, *luteocephalus* principalement; un cycle intermédiaire, où les mêmes acteurs sont en jeu, auxquels s'ajoutent *Aedes aegypti* mais aussi l'homme. Enfin un cycle urbain où *Aedes aegypti* et l'homme interviennent exclusivement. Ceci est valable pour l'Afrique de l'Ouest. En Afrique de l'Est et centrale, l'absence de transmission par *Aedes aegypti* est expliquée par l'épidémiologie moléculaire. Le virus de la fièvre jaune se divise en deux grands topotypes, Afrique de l'Est et Afrique de l'Ouest, séparés par les montagnes du Cameroun; jusqu'à présent, seul le topotype d'Afrique de l'Ouest est transmis par *Aedes aegypti*, provoquant de grandes épidémies de type urbain. L'observation sur une longue période (plus de vingt ans) des foyers selvatiques de fièvre jaune, montre que ce virus se maintient dans la nature par des cycles de maintenance, entrecoupés tous les six à huit ans par un cycle d'amplification. Toutes les épidémies de fièvre jaune sont liées au cycle d'amplification. La fièvre jaune devient ainsi la première arbovirose dont on peut prévoir les poussées épidémiques.

Depuis près de trente ans, des souches de virus de la fièvre de la vallée du Rift étaient isolées, soit de vecteurs, soit de l'homme, dans toute l'étendue de l'Afrique inter-tropicale. En 1987, dans le sud de la Mauritanie, une épidémie de fièvre de la vallée du Rift a pu être étudiée, mettant en évidence le taux élevé de mortalité (36 %) des formes hémorragiques avec hépatite. L'enquête épidémiologique réalisée dans la région concernée a montré l'importance chez l'homme du contact direct avec les animaux. Dans le Nord du Sénégal, l'isolement de ce virus six ans après l'épidémie, à partir des vecteurs *Aedes vexans* et *Aedes ochraceus* permet d'imaginer que le virus se maintient sur place par transmission verticale chez le moustique. Ces nouvelles données sont importantes pour la prévention de la maladie chez l'homme.

**arbovirus
fièvre jaune
fièvre de la vallée du Rift
maladie émergente
fièvre hémorragique
Aedes
Afrique intertropicale**

La fièvre jaune, la fièvre de la vallée du Rift sont deux maladies tropicales capables d'entraîner des épidémies meurtrières mais dont l'épidémiologie était mal connue. Les connaissances nouvelles sont le fruit du travail de toute une série de chercheurs appartenant à différentes disciplines : virologie, épidémiologie, entomologie, zoologie. Les résultats obtenus résultent du travail d'équipes nombreuses. C'est la raison pour laquelle je vais être dans l'obligation, à chaque étape de mon exposé, de citer beaucoup de noms de chercheurs appartenant pour la plus grande majorité d'entre eux, soit à l'Institut Pasteur, soit à l'Institut de recherche et de développement (IRD, ex-ORSTOM). Ces résultats sont le fruit d'une collaboration de plus de trente ans.

A la fin du siècle dernier, l'expansion dans les territoires d'Outre-mer se heurte à des épidémies meurtrières qui décimaient les populations. Rien ne peut mieux symboliser ce phénomène que l'image du monument aux morts érigé sur l'Île de Gorée, située en face de Dakar, capitale du Sénégal. Ce monument commémore le sacrifice des médecins et pharmaciens du Corps de santé d'Outre-Mer qui périrent lors de l'épidémie de fièvre jaune de 1878. Le gouvernement envoya 23 médecins, 22 noms sont gravés sur le marbre. Il y eut un seul survivant, c'est le taux de mortalité que cette maladie pouvait entraîner lors d'une grande épidémie. Ce mal était à cette époque d'origine mystérieuse, on ne connaissait ni l'agent pathogène, ni le mode de contamination.

Au début du siècle, après son séjour comme premier directeur du laboratoire de microbiologie d'Afrique occidentale à Saint-Louis du Sénégal, Emile MARCHOUX fut envoyé au Brésil pour lutter contre l'épidémie de fièvre jaune. L'américain Walter REED venait de découvrir le vecteur de la fièvre jaune, le moustique *Aedes aegypti*. Emile MARCHOUX et Paul-Louis SIMOND confirmèrent ses travaux à Rio de Janeiro et prouvèrent, en plus, un fait très important, la transmission verticale du virus de la femelle de moustique à sa descendance (27). Ils rentrèrent en France, publièrent les résultats de leurs travaux à la *Société de biologie* et aux *Annales de l'Institut Pasteur* et, compte tenu de leur notoriété, informèrent les services de santé des conséquences de cette découverte. Le moustique vecteur pond ses œufs dans les seules collections d'eau créées par l'homme; c'est un moustique purement domiciliaire; il faut

supprimer les gîtes et en même temps supprimer le vecteur. C'est ce qui fut fait dans tous les territoires francophones d'Afrique et d'Amérique et la fièvre jaune disparut. La dernière épidémie datait de 1903, le temps passa, la fièvre jaune avait disparu depuis plus de vingt ans. Les services de santé, même les mieux structurés, ont la mémoire courte et une épidémie éclata dans toutes les villes du Sénégal au cours de l'année 1927 (2). Gorée, Dakar, Thiès, Saint-Louis, toutes ces villes étaient de nouveau infestées par le fameux vecteur *Aedes aegypti*: plus personne ne supprimant les gîtes, les concessions étaient envahies de plantes à feuilles engainantes, de boîtes de conserve, bref de collections d'eau interdites. Il y eut plusieurs centaines de morts, mais à cette occasion MATHIS, SEL-LARD et LAIGRET, à l'Institut Pasteur de Dakar, isolèrent pour la première fois le virus de la fièvre jaune (28).

Les mesures de lutte contre les vecteurs furent à nouveau reprises, la fièvre jaune disparut de nouveau. En même temps, les différents chercheurs qui se succédèrent à l'Institut Pasteur tentèrent d'atténuer cette souche par passages successifs sur la souris, ce qui fut fait en 1937. C'est à PELTIER, DURIEUX, JONCHÈRES et ARQUIÉ que l'on doit la mise au point du vaccin contre la fièvre jaune dit FNV "French Neurotropic Virus" applicable par scarification seule ou en l'associant au vaccin antivariolique (31). A partir de l'année 1940, le vaccin fièvre jaune fabriqué à Dakar, associé au vaccin antivariolique produit par l'Institut Pasteur de Kindia en Guinée, permit, grâce à un plan quadriennal de vaccination, la disparition à nouveau de la fièvre jaune ainsi que de la variole de l'ensemble des territoires francophones. Durant plus de vingt ans, l'Institut Pasteur de Dakar produisit plus de dix millions de doses annuelles.

Parallèlement, en 1927, la Commission pour la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest mise en place par la Fondation Rockefeller isolait la souche de virus de fièvre jaune dite ASIBI (nom du malade). Cela devait donner naissance à la souche du vaccin Rockefeller 17 D mise au point en 1938 par THEILER et SMITH (39).

Le vaccin FNV, même appliqué par scarification, entraînait, dans un certain nombre de cas, des encéphalites chez de jeunes enfants. Pour cette raison, il fut interdit, après 1960, de l'appliquer aux enfants d'un âge inférieur à dix ans (3).

Cinq ans après, en 1965, une épidémie survint à Diourbel au Sénégal, épidémie de type urbain classique frappant naturellement les enfants de moins de dix ans. La transmission était bien due aux *Aedes aegypti* dont les gîtes étaient constitués de canaris enterrés (4). Après le dernier foyer épidémique de 1937, il avait fallu attendre trente ans pour voir apparaître à nouveau cette maladie sous le mode épidémique. Quatre ans plus tard, une vague épidémique a déferlé sur l'Afrique de l'Ouest entre 1969 et 1970 (Mali, Ghana, Burkina-Faso, Togo, Nigéria). En même temps, lors d'une grande enquête sérologique réalisée en République centrafricaine, des anticorps anti-amarils isolés dans le sérum de jeunes enfants montraient l'existence d'un cycle sauvage à bas bruit dont le mécanisme nous échappait. Ce cycle se situait d'une part dans les galeries forestières de Bozo Boubouï au nord de Bangui et dans l'extrême ouest de ce même pays (10).

En République centrafricaine, c'est à Max GERMAIN et à Pierre SUREAU que l'on doit l'isolement du virus de la fièvre jaune à partir d'*Aedes africanus* et d'*Aedes opok* à partir de moustiques capturés en 1974 et 1975 dans la galerie forestière de Bozo, malgré le manque de sensibilité des méthodes d'isolement utilisées (19, 20).

Les programmes d'étude épidémiologique décidés à la conférence de Bobo Dioulasso de 1971 se développaient peu à peu en Afrique de l'Ouest. Il s'avérait que les schémas épidémiologiques proposés pour l'Afrique de l'Est n'étaient pas applicables à l'Afrique de l'Ouest. Un programme de recherche était mis en place, associant l'ORSTOM et les Instituts Pasteur de Bangui, de Dakar et bientôt de Côte d'Ivoire. Dès 1979, un laboratoire de virologie moléculaire était mis en place à Dakar; le responsable de ce laboratoire rejoignait l'Institut Pasteur de Paris en 1988, mais la collaboration avec l'Institut Pasteur de Dakar était maintenue et même développée.

Les résultats de ce programme ont permis de démontrer d'abord qu'une des raisons des échecs était le manque de sensibilité des techniques d'isolement jusqu'ici utilisées. Trois techniques sont maintenant disponibles :

- l'inoculation intra-cérébrale au souriceau nouveau-né,
- l'inoculation intra-thoracique au moustique *Aedes aegypti* puis au *Toxorynchites*, technique décrite par Leon ROSEN (34),
- l'utilisation de cellules de lignée continue d'*Aedes pseudoscutellaris* multipliant le nombre de souches isolées par 20 à 50 (11).

Grâce à l'utilisation de ces techniques plus sensibles, le virus était isolé dans son cycle sauvage à de multiples reprises à partir de moustiques *Aedes furcifer-taylori*, de mâles de moustiques et de singes.

Ceci confirmait les hypothèses de R. TAUFFLIEB, de Michel CORNET et de Y. ROBIN qui découvraient en 1973 (38) un foyer selvatique de fièvre jaune au Sénégal oriental basé sur l'étude des sérums de trois espèces de singes, *Erythrocebus patas*, *Cercopithecus aethiops* et *Papio papio*. Cette étude montrait une constance remarquable des atteintes amariles récentes dans les trois années précédentes. Ceci était confirmé par la progression des sérologies humaines. Mais ils ne faisaient que confirmer les travaux de DURIEUX publiés en 1947 (16). Le décor était dressé. En 1977, Michel CORNET et Yves ROBIN (6) ont associé une technique améliorée d'inoculation intra-cérébrale au souriceau nouveau-né à l'inoculation intra-thoracique à un lot d'*Aedes aegypti*. Soixante-dix souches de virus amaril étaient isolées des vecteurs *Aedes furcifer-taylori* et *Aedes luteocephalus* principalement. L'isolement à partir de moustiques *Aedes furcifer-taylori* mâles, réalisé en 1978, puis de singes, permettait enfin d'achever la description du cycle de la fièvre jaune (8). Ce virus se maintient dans la nature grâce à un cycle complexe faisant intervenir les *Aedes* sauvages et les singes. Le virus se maintient à travers la saison sèche par transmission verticale : les femelles infectées conta-

minent les œufs qu'elles pondaient à la fin de la saison des pluies, ces œufs devenant, au début de la saison des pluies suivante, des larves, nymphes et adultes infectés, mâles et femelles. Le virus peut se maintenir dans les œufs pendant une longue période. Il avait fallu plus de quatre-vingts ans pour confirmer les travaux de MARCHOUX. Et répondre à la question : comment le virus se maintient-il d'une saison des pluies à l'autre à travers une longue saison sèche ?

La poursuite de la surveillance du foyer de Kédougou menée sur une longue période avec les techniques sensibles d'inoculation aux cellules *Aedes pseudoscutellaris* a montré que le virus évoluait sous la forme de cycle de maintenance assuré par la simple transmission transovarienne avec perte de la quantité du virus en circulation, ces cycles de maintenance étant coupés à intervalles de 6 à 8 ans par un cycle d'amplification au cours duquel le stock de virus se reconstitue en une année (13).

Les cycles épidémiologiques comprennent :

- un cycle sauvage. Le virus se maintient par un cycle impliquant uniquement les vecteurs sauvages et les singes. L'homme est atteint sans intervenir dans le cycle. Les atteintes humaines sont toujours bénignes, le virus dans son cycle sauvage ayant une faible virulence; ce cycle se déroule dans la forêt et dans la savane semi-humide.
- un cycle intermédiaire. Le virus introduit en savane sèche ou en zone sahélienne circule dans les villages par un cycle faisant intervenir les vecteurs sauvages *Aedes furcifer*, *Aedes taylori*, *Aedes luteocephalus* et *Aedes aegypti* et à la fois l'homme et le singe. Dans ce cycle épidémique auquel le nom de Michel CORNET est attaché, la mortalité chez l'homme peut atteindre 10 à 12 % (7).

- un cycle urbain. Le virus de la fièvre jaune provenant d'un cycle intermédiaire est introduit dans une ville infestée d'*Aedes aegypti*. Le virus se maintient par transmission d'homme à homme par l'intermédiaire de cet unique vecteur. La virulence du virus augmente progressivement car il semble que ce vecteur sélectionne les mutants à haute virulence et surtout à haute virémie. Sans intervention, la mortalité peut atteindre 80 %, ce que l'on observait dans les épidémies historiques. Depuis longtemps, on avait observé que les grandes épidémies urbaines ne se déroulaient que dans la seule Afrique Occidentale. Par ailleurs, la grande spécificité de continent des arbovirus ne permettait pas d'expliquer les cas de fièvre jaune d'Amérique du Sud. Les travaux de biologie moléculaire réalisés à l'Institut Pasteur de Paris dans le laboratoire de Vincent DEUBEL (26) ont montré qu'il existait deux grands topotypes, types géographiques de fièvre jaune : Afrique de l'Ouest et Afrique de l'Est. Ces deux variants, séparés géographiquement par la barrière naturelle des chaînes montagneuses du Cameroun, ont évolué chacun pour son propre compte et ils présentent maintenant des différences biologiques.

Jusqu'à présent, en Afrique de l'Est où la fièvre jaune circule sous la forme d'un cycle sauvage particulier (cycle de HADDOW), aucune transmission par le vecteur *Aedes aegypti* n'a été observée, d'où l'absence de grande épidémie de type urbain. Par contre, Yiau Min HUANG, en 1986, reconnaissait le rôle éminent d'*Aedes bromeliae* (21).

Curieusement, la répartition de ce vecteur recouvre celle du topotype fièvre jaune d'Afrique Centrale et de l'Est. Le vecteur de HADDOW n'était pas *Ae. simpsoni* mais *bromeliae*.

Toutes les dernières épidémies d'Afrique de l'Est, et en particulier celles très récentes du Kenya, sont de type rural mettant en cause d'autres vecteurs qu'*Aedes aegypti*.

La même équipe a montré que les virus de la fièvre jaune d'Afrique de l'Ouest et d'Amérique étaient génétiquement très proches (26). Ce virus a été transporté par les voiliers chargés d'esclaves, ce ne pouvait être que des souches épidémiques expliquant ainsi la plus grande virulence des souches américaines.

Ces travaux ont été confirmés par une équipe américaine du CDC de Fort Collins (D. GUBLER) (5).

L'observation sur une longue période (vingt ans) a montré que toutes les épidémies ont coïncidé depuis 1976 avec une très forte amplification du cycle sauvage. La fièvre jaune devient peut-être la première maladie émergente pour laquelle on possède (en assurant une surveillance annuelle du cycle sauvage) le moyen de prévoir les émergences. Ces émergences se font à partir du cycle sauvage; le virus est probablement transporté de proche en proche par des cycles intermédiaires. Il est possible d'informer les autorités sanitaires et de leur conseiller les zones à vacciner. Compte tenu de ce que nous connaissons maintenant du cycle sauvage, il faut vacciner les zones rurales pour protéger les zones urbaines (13).

Le groupe des Instituts Pasteur d'Afrique associés à l'ORSTOM, ces instituts étant coordonnés par le Centre collaborateur OMS de Dakar, a permis à l'Afrique de contrôler à nouveau cette redoutable maladie.

Les deux dernières épidémies survenues au Sénégal en 1995 et 1996 ne font que confirmer l'ensemble de ces données. La première, survenue à Kounghoul, de type intermédiaire, suivait l'amplification considérable du foyer selvatique de 1993. Elle a permis à FONTENILLE et THONNON (18) de montrer le rôle éminent de la transmission transovarienne du virus chez *Aedes aegypti* avec deux implications, accélération de la transmission dans le foyer et maintien du virus d'une année sur l'autre. La seconde, à Kaffrine, confirme la nécessité d'une large couverture vaccinale autour des foyers selvatiques.

Je n'ai pas parlé de la clinique de la fièvre jaune; c'est une hépato-néphrite ressemblant à d'autres fièvres hémorragiques. Lorsqu'Alain JOUAN, virologue et épidémiologiste, et François ADAM, zoologiste et informaticien, ont quitté Dakar pour Rosso en octobre 1987, où leur étaient signalés des cas de fièvres hémorragiques, ils ont emmené dans le camion laboratoire des antigènes amarils et, bien sûr, un ordinateur portable. Ils téléphonèrent le soir-même en disant: "nous venons de voir les malades à l'hôpital de Rosso, nous avons commencé une enquête épidémiologique et avons trouvé des IgM amarils, c'est donc de la fièvre jaune". Ces prélèvements sont arrivés le lendemain, ils ont été traités en vue de l'isolement du virus et, quatre jours plus tard, à 12 heures, "déception": ce n'était pas la fièvre jaune; à 16 heures, le diagnostic était fait: on était en présence de la fièvre de la vallée du Rift (22). Il pouvait donc y avoir confusion, sur le plan clinique, entre ces deux maladies. L'explication est venue plus tard: il y avait bien eu circulation du virus de la fièvre jaune; une souche a été isolée qui s'est révélée du type sauvage.

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift est un des plus anciennement connus; n'a-t-il pas été isolé en 1930 au Kenya (9) et mis en évidence tant comme agent de maladies abortives chez les animaux domestiques que d'affections fébriles d'évolution bénigne chez l'homme?

En réalité, on connaissait peu de chose de son cycle sauvage, sinon qu'il était transmis par de très nombreux vecteurs potentiels appartenant à différents genres culicidiens. En République centrafricaine, la présence d'anticorps anti-amarils chez de jeunes enfants dans la région sud-ouest du pays et, surtout, la mise en évidence du virus West Nile sur les rives du fleuve Oubangui avaient incité à explorer cette région. Pour ce faire, un bateau avait été construit: pas une petite barque, mais un bateau à vivre avec couchettes, laboratoire, congélateur à azote liquide permettant d'explorer les rives du fleuve jusqu'au niveau de l'équateur dans une région de grande forêt inaccessible par d'autres moyens. Un certain nombre de missions ont été réalisées par deux entomologistes de l'ORSTOM, R. CORDELLIER et Bernard GEOFFROY. Sur les bords

de la rivière Lobaye, près de son confluent avec l'Oubangui, ils capturèrent, parmi beaucoup d'autres, deux lots de moustiques, un de *Mansonia africana*, l'autre d'*Aedes* du groupe *palpalis* qui furent ramenés à l'Institut Pasteur de Bangui. A partir de ces deux lots, a été isolé un virus donnant chez les animaux de laboratoire une incubation très courte, tuant tous les animaux de laboratoire auxquels il était inoculé. Il fut pendant quelques années considéré comme nouveau; aucun laboratoire, pas même le CRORA de Dakar, ne possédait cette souche (12). Cette situation se poursuivit jusqu'en 1983, date à laquelle J. MEEGAN l'identifia à Rift Valley Fever (30). En attendant, ce virus avait été utilisé pour une vaste enquête immunologique sur des sérums d'animaux sauvages prélevés dans les zones de réserve de la République centrafricaine. Cette enquête montrait que la circulation de ce virus était importante chez les grands mammifères: 56 % de 91 sérums de buffles sauvages, 26 % de 73 sérums de phacochères, 43 % de 21 bubales et 21% de 47 antilopes diverses; même les éléphants n'étaient pas épargnés, deux positifs sur quatre sérums; par contre, 123 sérums de rongeurs et 113 sérums d'oiseaux prélevés dans le même contexte écologique étaient négatifs. L'analyse des repas sanguins des moustiques capturés dans la même région montrait que les moustiques *Aedes* du groupe *palpalis* assurent bien le lien entre les grands mammifères et entre les grands mammifères et l'homme.

Ce virus a été utilisé ensuite pour de nombreuses enquêtes chez l'homme; elles ont montré qu'il existait, de Madagascar au Sénégal, un bruit de fond avec présence d'anticorps chez l'ensemble des populations, avec des pourcentages oscillant entre 2 et 5%. Ces mêmes prévalences se retrouvent chez les mammifères domestiques au cours des différentes enquêtes qui ont été réalisées.

Sur le plan clinique, au cours de la première épidémie de fièvre de la vallée du Rift en Afrique du Sud, en 1951, la maladie oculaire a été décrite comme une complication. Il a fallu attendre l'épidémie de 1975 pour observer les fièvres hémorragiques et les formes nerveuses avec encéphalite.

De 1973 à 1976, une épizootie survenait au Soudan (17). Elle atteignait l'Égypte en 1977, affectant les moutons, les chameaux, les chèvres et, en même temps, l'homme. Cette épidémie permit de décrire la symptomatologie de la maladie, elle survenait après la mise en eau du barrage d'Assouan. Dans cette épidémie, *Culex pipiens* était considéré comme le principal vecteur (25, 29).

En 1983, gardant à l'esprit les conditions d'apparition de l'épidémie d'Égypte et prenant en compte d'une part la construction d'un grand barrage sur le fleuve Sénégal et d'autre part la présence permanente du virus dans toute la région d'Afrique de l'Ouest, un programme de recherche a été développé à l'Institut Pasteur de Dakar pour évaluer le risque d'une nouvelle épidémie.

La présence du virus de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) était démontrée par l'isolement, à partir d'*Aedes dalzieli*, de chauves-souris, grâce à l'effort de l'Institut de recherche de Kindia et au cours de l'épidémie de fièvre jaune du Burkina Faso en 1983, d'*Aedes cummingsi* et d'*Aedes furcifer* (37).

Une enquête immunologique en Mauritanie montrait une forte prévalence d'anticorps dans la région de Selibaly, Kiffa et Aioun el Atrouss dans le sud-est du pays; les sérologies positives chez de jeunes animaux montraient une infection récente. Des observations similaires étaient faites chez l'homme et les animaux, particulièrement les moutons et les chèvres (36).

A la fin de ce programme de recherche, je pouvais écrire dans le *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, associé à J. F. SALUZZO et F. ADAM (15). Après avoir développé l'ensemble des arguments, nous avions conclu sur le risque d'épidémie: "le virus se trouvant à l'état endémique dans toute la

savane semi-humide et ayant déjà pénétré sous forme d'épizootie au sud de la Mauritanie pourra être introduit à tout moment", sous-entendu dans la région du barrage de Diama (15).

Le 14 octobre 1987, un malade était hospitalisé à Rosso et mourait 24 heures plus tard d'un ictère fébrile. Le diagnostic de fièvre de la vallée du Rift était rapidement réalisé par l'isolement et l'identification du virus (14). Toutes les investigations entreprises immédiatement montraient l'intense amplification du virus chez les animaux des deux côtés du fleuve Sénégal (22, 24).

L'épidémie humaine était partie du village de Keur Macène situé sur la rive mauritanienne du fleuve, juste en amont du barrage de Diama. Cette épidémie a permis d'étudier parfaitement les formes cliniques de la maladie et de définir les taux de mortalité pour chacune des formes cliniques. Les manifestations cliniques sont tout à fait analogues à celles observées pour la fièvre jaune; la différence majeure est la rapidité de l'évolution liée à l'extrême vitesse de répllication du virus. Les paramètres biologiques ont été étudiés pour 159 malades chez qui le virus FVR avait été isolé.

Dès l'extrême début de la maladie, les signes d'une importante cytolysé hépatique associés à ceux d'une insuffisance rénale permettent d'établir un pronostic très défavorable (1).

A l'hôpital de Rosso, l'équipe, constituée par Alain JOUAN, François ADAM et les deux médecins de l'hôpital de Rosso, Bernard PHILIPPE et Olivier RIOU, a observé 284 cas confirmés soit par isolement du virus, 196 (69%), soit par un haut titre d'anticorps IgM, 88 (31 %).

Cinq formes cliniques ont été observées (23) et exposées dans le tableau I).

Tableau I.

Formes cliniques de la fièvre de la Vallée du Rift.
Taux de mortalité pour chacune de ses formes.
*Clinical forms of Rift Valley fever.
Mortality rates for each type.*

formes cliniques	nb de cas	%	nb de décès	%
forme commune	110	39	1	< 1
forme ictérique	88	31	6	7
forme hémorragique	17	5,7	2	11,5
forme ictéro-hémorragique	47	16,6	18	36
formes neurologiques	17	5,7	2	11,5
formes oculaires d'apparition tardive	5	2		
total	284			

A la fin de l'épidémie, 5 cas d'atteintes oculaires ont été observés (1,3 %) se manifestant plus ou moins tardivement par une baisse de l'acuité visuelle.

Une évaluation a pu être faite du nombre des cas dans la province atteinte en fonction des résultats de prélèvements effectués au hasard. Le nombre des cas a été d'environ 2300 dans la province, avec un nombre de morts estimé à 225 (9,8 %).

Le 15 décembre, tout était terminé, l'acmé de l'épidémie a eu lieu la première semaine de novembre.

L'enquête réalisée sur le terrain a montré l'importance de la transmission par contact direct avec les animaux. Aucun effet "village" n'a pu être mis en évidence, alors que l'effet "ethnie" était net.

Lors de l'épidémie de 1987, les facteurs d'exposition à la contamination ont été recherchés par enquête transversale dans la ville de Rosso et dans les villages connus comme infectés et par enquête cas témoin (22bis). L'auteur de l'enquête a pu réfuter l'hypothèse d'absence de lien entre la consommation de lait frais et la positivité des individus. Il n'a pas été mis en évidence de lien avec le sexe, l'activité professionnelle, la possession d'animaux. L'enquête transversale a montré que l'exposition est différente selon les ethnies : il existe un effet ethnique constaté entre des villages situés à peu de distance dans un même écosystème. L'effet "lait frais" *stricto sensu* ne peut pas exister car ce virus ne semble pas contaminant par voie orale. Il s'agit donc en réalité d'un facteur de confusion.

Au Sénégal et en Mauritanie, des deux côtés du fleuve, le taux d'anticorps et la prévalence en anticorps de type IgM chez les animaux est très élevé. Les services de santé sénégalais n'ont pas relevé de mortalité anormale sur la rive gauche du fleuve. Toutes les constatations faites laissent un doute concernant la transmission par arthropodes. L'analyse des différents facteurs a amené à la conclusion qu'un facteur inconnu qui pouvait être ethnique et comportemental expliquait la plus haute incidence chez les Hassanophones. Les différentes ethnies Ouolofs, Toucouleurs, Peulhs et Hassanophones ont différents styles de vie. Si les Ouolofs et Toucouleurs habitent des maisons "en dur", les Peulhs dans leurs migrations construisent des habitations provisoires et les Hassanophones vivent sous tente. Enfin, les Hassanophones semblent avoir des rapports particuliers avec l'eau. En conclusion, il semble certain que le comportement vis-à-vis des animaux avec une relation étroite homme-animal soit une condition nécessaire à la contamination.

La surveillance a été maintenue après l'épidémie tant chez les animaux que chez l'homme. Un foyer s'est maintenu au sud du fleuve Sénégal. La présence était confirmée par l'isolement d'une souche à partir d'un animal en octobre 1993 dans la région de Barkedji. Une autre souche de virus FVR a été isolée d'un buffle sain dans la région de Kolda, tout à fait au sud du Sénégal. De même que les enquêtes sérologiques, ceci prouve que le virus FVR évolue à bas bruit en de multiples foyers entre les animaux domestiques. Rien ne prouve que les rongeurs jouent un rôle dans le maintien du virus.

Enfin, un pas important dans l'étude du cycle de la fièvre de la vallée du Rift a été réalisé en octobre et novembre 1993 avec l'isolement de treize souches : 10 d'*Aedes vexans* et trois d'*Aedes ochraceus* (40).

Ces isolements, et les séroconversions observées, montraient que le virus se maintenait dans la région au sud du fleuve Sénégal et qu'une épizootie pouvait revenir à tout moment. Ce virus peut se maintenir dans les œufs d'*Aedes* et se transmettre d'une saison humide à l'autre par transmission transovarienne. Les vecteurs du cycle de maintien du virus semblent bien appartenir au genre *Aedes*.

Un schéma de circulation du virus et de son amplification pouvait être dressé par Hervé ZELLER (40).

Dans le cycle de maintien, le virus est transmis entre les animaux domestiques par les vecteurs *Aedes vexans* et *Ae. ochraceus*. Ce virus se maintient grâce à la transmission transovarienne au cours de la saison sèche; les vecteurs pondent leurs œufs sur le bord des mares temporaires; des vecteurs infectés par transmission verticale éclosent à la saison des pluies suivantes.

L'épidémie humaine est toujours la conséquence d'une épizootie animale. En partant du cycle enzootique, l'amplification peut se faire par l'intermédiaire de moustiques, mais dans l'épisode épidémique, la transmission par aérosol est tout à fait majoritaire. Il est très difficile dans les conditions actuelles de connaître les facteurs des amplifications considérables survenant au cours des épizooties suivies d'épidémies chez l'homme.

La conséquence de ces nouvelles données est très importante sur le plan de la prévention. Certes, il existera toujours des formes sporadiques isolées d'évolution bénigne de la fièvre de la vallée du Rift transmises par moustiques; j'en ai compté 19 confirmées, enregistrées au CRORA depuis trente ans; elles sont certainement beaucoup plus nombreuses. Par contre, la prévention des épidémies humaines doit être basée sur l'éducation sanitaire. Il faut apprendre aux éleveurs à s'éloigner de leurs animaux, à ne pas manipuler les placentas, à découper la viande d'animaux ayant avorté ou ayant été abattus mourants. Cette éducation sanitaire devrait pouvoir être assurée par les vétérinaires et les agents d'élevage.

En conclusion, je dois évoquer les travaux d'un jeune biologiste moléculaire, virologue moléculaire à l'Institut Pasteur de Dakar, qui a décidé de faire du virus de la fièvre de la vallée du Rift son sujet de thèse. Amadou SALL, sous la direction de Michèle BOULOY, a déjà publié le génome codant la protéine NS du segment S (35). Les phlébovirus ont trois segments d'ARN : M et L ne sont pas publiés. A. SALL m'a fait l'amitié de me confier les diapositives; c'est sur ces virus que je terminerai. Déjà, en se basant sur le segment M, il est possible de définir trois topotypes, de types géographiques, Afrique de l'Ouest, Afrique centrale-Afrique de l'Est et Egypte, mais tout devient clair en se basant sur le segment L qui paraît beaucoup plus stable. Il y a bien trois topotypes bien marqués, un topotype Afrique de l'Ouest, un topotype Afrique centrale-Afrique de l'Est, enfin un topotype Egypte. Le virus isolé en République centrafricaine il y a trente ans, en pleine forêt équatoriale, paraît bien au centre du dispositif. C'est véritablement un très beau travail.

Références bibliographiques

- ADAM F, JOUAN A, RIOU O, PHILIPPE B, COULIBALY I *et al.* - Elaboration d'une grille pronostique clinique et biologique de la fièvre de la vallée du Rift. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 628-636.
- AUDIBERT M - La fièvre jaune en Afrique occidentale française en 1927. *Office International d'hygiène Publique. Bulletin mensuel*, 1928, **XX**, 883-885.
- BRÈS P & ROBIN Y - Méningo-encéphalite après vaccination anti-amarile avec le vaccin de scarification de Dakar. Etude virologique et considérations pathogéniques. *Bull Soc Méd Afr Noire Langue frse*, 1966, **XI**, 610-616.
- CHAMBON L, WONE I, BRÈS P, CORNET M, LY C *et al.* - Une épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1965. L'épidémie humaine. Introduction. Epidémiologie. Virologie. Histopathologie. Clinique. Moyens de lutte. *Bull Org mond santé*, 1965, **36**, 113-150.
- CHANG GJJ, CROOP BC, KINNEY RM, TRENT DW & GUBLER DJ - Nucleotide sequence variation of the envelope protein gene identifies two distinct genotypes of yellow fever virus. *J Virol*, 1995, **69**, 5773-5780.
- CORNET M, DEJARDIN J, JAN C, COZ J, ADAM C & VALADE M - Note technique sur l'isolement des arbovirus par inoculation au souriceau. Préparation des broyats de moustiques. *Bull Soc Pathol Exot*, 1977, **70**, 137-143.
- CORNET M, JAN C & COZ J - Place de l'homme dans les cycles épidémiologiques de la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest. *Méd Trop*, 1977, **37**, 265-268.
- CORNET M, ROBIN Y, HEME G, ADAM C, RENAUDET J *et al.* - Une poussée épizootique de fièvre jaune selvatique au Sénégal Oriental. Isolement du virus de lots de moustiques adultes mâles et femelles. *Méd Mal Infect*, 1979, **9**, 63-66.
- DAUBNEY R, HUDSON JR & GARNHAM PC - Enzootic hepatitis or Rift Valley Fever. An undescribed virus disease of sheep, cattle and man from East Africa. *J Pathol Bacteriol*, 1931, **34**, 545-579.
- DIGOUTTE JP - La fièvre jaune en Afrique Centrale. *Cah ORS - TOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1972, **10**, 145-154.
- DIGOUTTE JP, CALVO-WILSON MA, MONDO M, TRAORÉ LAMIZANA M & ADAM F - Continuous Cell Lines and Immune Ascitic Fluid Pools in Arbovirus Detection. *Res Virol*, 1992, **143**, 417-422.
- DIGOUTTE JP, CORDELLIER R, ROBIN Y, PAJOT FX & GEOFFROY B - Le virus Zinga (Ar B 1976) nouveau prototype d'arbovirus isolé en République Centrafricaine. *Ann Microbiol (Inst Pasteur)*, 1974, **125 B**, 451-457.
- DIGOUTTE JP, CORNET M, DEUBEL V & DOWNS WG - *Yellow Fever Kass Handbook of infectious diseases. Exotic viral infections*. Edited by J.S. Porterfield, Chapman and Hall Medical, 1995, 67-102.
- DIGOUTTE JP & PETERS CJ - General aspects of the 1987 Rift Valley Fever epidemic in Mauritania. *Res Virol*, 1989, **140**, 27-30.
- DIGOUTTE JP, SALUZZO JF & ADAM F - Données récentes sur les fièvres hémorragiques en Afrique de l'Ouest. *Bull Soc Pathol Exot*, 1985, **78**, 874-878.
- DURIEUX C, BOIRON H & KOERBER R - Sur l'existence d'un réservoir de virus amaril animal en Afrique. *Bull Soc Pathol Exot*, 1947, **40**, 111-118.
- EISA M & OBEID HMA - Rift Valley Fever in the Sudan. Isolation and identification of the virus from recent epizootic in Kosti district. *Bull Anim Health Prod Afr*, 1973, **25**, 349-355.
- FONTENILLE D, DIALLO M, MONDO M, NDIAYE M & THONNON J - First Evidence of Natural Vertical Transmission of Yellow Fever Virus in *Aedes aegypti*, its epidemic vector. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **97**, 533-535.
- GERMAIN M, HERVÉ JP, SUREAU P, FABRE J, ROBIN Y & GEOFFROY B - Une souche de virus amaril isolée d'*Aedes (St) opok* (Corbet et Van Someren), en RCA. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1976, **14**, 101-104.
- GERMAIN M, SUREAU P, HERVÉ JP, FABRE J, MOUCHET J *et al.* - Isolements du virus de la fièvre jaune à partir d'*Aedes* du groupe *A. africanus* (Theobald) en RCA. Importance des savanes humides et semi-humides en tant que zone d'émergence du virus amaril. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1976, **14**, 125-139.
- HUANG YM - *Aedes (Stegomyia) bromeliae* (Diptera : Culicidae), The yellow fever virus vector in East Africa. *J Med Entomol*, 1986, **23**, 196-200p.
- JOUAN A, LE GUENNO B, DIGOUTTE JP, PHILIPPE B, RIOU O & ADAM F - An RVF epidemic in Southern Mauritania. *Ann Virol (Inst Pasteur)*, 1988, **139**, 307-308.
- JOUAN A, COULIBALY I, ADAM F, PHILIPPE E, RIOU O *et al.* - Analytic study of a Rift Valley fever epidemic. *Research in virology*, 1989, **140**, 175-186.
- JOUAN A, PHILIPPE B, RIOU O, COULIBALY I, LE GUENNO B *et al.* - Les formes cliniques bénignes de la fièvre de la vallée du Rift pendant l'épidémie de Mauritanie. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 620-627.
- JOUAN A, SARTHOU JL, LE GUENNO B & DIGOUTTE JP - Aspects épidémiologiques de la Rift Valley Fever dans le sud de la Mauritanie. Première approche. *Bull Soc Méd Afr Noire Langue Fr*, 1987, **7**.
- LAUGHLEEN LW, MEEGAN JM, STRAUSBAUGH LJ, MORENS DH & WATTEN RH - Epidemic Rift Valley Fever in Egypt : observations of the spectrum of human illness. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1979, **73**, 630-633.
- LEPINIEC L, DALGARNO L, HUONG VTQ, MONATH TP, DIGOUTTE JP & DEUBEL V - Geographic Distribution and Evolution of Yellow Fever Viruses Based on Direct Sequencing of Genomic cDNA Fragments. *J Gen Virol*, 1994, **75**, 417-423.
- MARCHOUX E & SIMOND PL - La transmission héréditaire du virus de la fièvre jaune chez le *Stegomyia fasciata*. *C R Soc Biol (Paris)*, 1905, **59**, 259-260.
- MATHIS C, SELLARDS AW & LAIGRET J - Sensibilité du *Macacus rhesus* au virus de la fièvre jaune. *C R Acad Sci, Paris*, 1928 (27.02.1928), **186**, 604-606.
- MEEGAN JM - The Rift Valley Fever in Egypt, 1977-78. Description of the epizootic and virological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1979, **73**, 618-623.
- MEEGAN JM, DIGOUTTE JP, PETERS CJ & SHOPE RE - Monoclonal antibodies to identify Zinga virus as Rift Valley Fever virus. *Lancet*, 1983, **1** (8325), 641.
- PELTIER M, DURIEUX C, JONCHÈRES H & ARQUIE E - Vaccination mixte contre la fièvre jaune et la variole sur des populations indigènes au Sénégal. *Bull Acad Méd*, 1940, **123**, 137-147.
- PHILIPPE B, JOUAN A, RIOU O, COULIBALY I, LE GUENNO B *et al.* - Les formes hémorragiques de la fièvre de la Vallée du Rift en Mauritanie. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 611-619.
- RIOU O, PHILIPPE B, JOUAN A, COULIBALY I, MONDO M & DIGOUTTE JP - Les formes neurologiques et neurosensorielles de la fièvre de la Vallée du Rift en Mauritanie. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 605-610.
- ROSEN L - The use of *Toxorhynchites* mosquitoes to detect and propagate Dengue and other arboviruses. *Am J Trop Med Hyg*, 1981, **30**, 177-183.
- SALL AA, ZANOTTO PMD, ZELLER HG, DIGOUTTE JP, THIONGANE Y & BOULOY M - Variability of the NSS Protein among Rift Valley Fever virus isolates. *J Gen Virol*, 1997, **78**, 2853-2858.
- SALUZZO JF, DIGOUTTE JP, CHARTIER C, MARTINEZ D & BADA R - Focus of Rift Valley Fever transmission in Southern Mauritania. *Lancet*, 1987, **1**, 537.
- SALUZZO JF, DIGOUTTE JP, CORNET M, BAUDON M, ROUX J & ROBERT V - Isolation of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever and Rift Valley Fever viruses in Upper-Volta. *Lancet*, 1984, **1**, 1179.
- TAUFFLIEB R, CORNET M, LE GONIDEK G & ROBIN Y - Un foyer selvatique de fièvre jaune dans le Sénégal Oriental. *Cah ORS - TOM, Sér Entomol Méd Parasitol*, 1973, **11**, 211-220.
- THEILER M & SMITH HH - Use of yellow fever virus modified by *in vitro* cultivation for human immunization. *J Exp Med*, 1937, **65**, 787-800.
- ZELLER HG, FONTENILLE D, TRAORÉ-LAMIZANA M, THIONGANE Y & DIGOUTTE JP - Enzootic activity of Rift Valley Fever virus in Senegal. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **56**, 265-272.